

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.


Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



**Process for the preparation of optically active 1-arylethylamines**

Patent Number: DE3819438  
Publication date: 1989-01-19  
Inventor(s): BRINGMANN GERHARD DR (DE); GEISLER JOERG-PETER DIPL CHEM (DE); JANSEN JOHANNES RUDOLF DIPL CH (DE)  
Applicant(s): BASF AG (DE)  
Requested Patent: ☐ DE3819438   
Application Number: DE19883819438 19880608  
Priority Number (s): DE19883819438 19880608; DE19873721496 19870630  
IPC Classification: C07C93/14 ; C07C87/28 ; C07C87/62 ; C07C85/20 ; C07C93/26 ; C07D317/58 ; C07B53/00 ; B01J23/40  
EC Classification: C07D317/58  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

Preparation of optically active 1-arylethylamines I  \*centre of chirality (Ar = Aryl NOT EQUAL unsubstituted phenyl)  
by hydrogenating cleavage of optically active N-(phenylethyl-1-arylethylamines) II  (Ph = unsubstituted phenyl) at 0-50°C and 1-300 bar using hydrogen and a noble metal of group VIII of the Periodic System.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

TOP

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Off nlegungsschrift  
11 DE 38 19438 A 1

21 Aktenzeichen: P 38 19 438.4  
22 Anmeldetag: 8. 6. 88  
43 Offenlegungstag: 19. 1. 89

51 Int. Cl. 4:  
C 07 C 93/14

C 07 C 87/28  
C 07 C 87/62  
C 07 C 85/20  
C 07 C 93/26  
C 07 D 317/58  
C 07 B 53/00  
// B 01 J 23/40

Ständesamt

DE 38 19438 A 1

30 Innere Priorität: 32 33 31

30.06.87 DE 37 21 496.9

71 Anmelder:

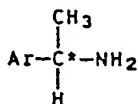
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

72 Erfinder:

Bringmann, Gerhard, Dr.; Geisler, Jörg-Peter,  
Dipl.-Chem.; Jansen, Johannes Rudolf, Dipl.-Chem.,  
4400 Münster, DE

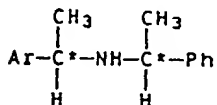
54 Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven 1-Arylethylaminen

Herstellung von optisch aktiven 1-Arylethylaminen I



\*Chiralitätszentrum

(Ar = Aryl  $\neq$  unsubstituiertes Phenyl) durch hydrierende  
Spaltung von optisch aktiven N-(1-Phenylethyl-1-arylethyl-  
aminen) II



(Ph = unsubst. Phenyl) bei 0-50°C und 1-300 bar mit Wasser-  
stoff und einem Edelmetall der VIII. Gruppe des Periodensy-  
stems.

DE 38 19438 A 1

## Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven 1-Arylethylaminen der allgemeinen Formel I



\* Chiralitätszentrum

in der Ar einen aromatischen Rest mit Ausnahme der Phenylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man ein optisch aktives N-(1-Phenylethyl)-1-arylethylamin der allgemeinen Formel II



in der Ph die Phenylgruppe bedeutet, bei 0—50°C und 1—300 bar mittels Wasserstoff und einem Edelmetall der VIII. Gruppe des Periodensystems der hydrierenden Spaltung unterwirft.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest Ar eine Phenylgruppe ist, die 1 bis 3 der folgenden Substituenten trägt: Fluor, Chlor, die Hydroxylgruppe, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonylgruppen, C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Carbalkoxygruppen, die Aminogruppe, Alkyl-, Dialkyl- und Acylaminogruppen mit bis zu 4 C-Atomen sowie die Schwefelanaloga der vorgenannten sauerstoffhaltigen Reste.

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven 1-Arylethylaminen der allgemeinen Formel I

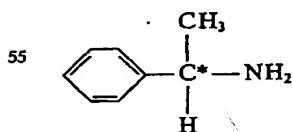


\*Chiralitätszentrum

in der Ar einen aromatischen Rest mit Ausnahme der Phenylgruppe bedeutet.

Kernsubstituierte 1-Phenylethylamine des Typs I verdienen besonderes Interesse, da sie bekanntermaßen wichtige Bausteine für die Synthese physiologisch wirksamer Verbindungen wie Pflanzenschutzmitteln und Arzneimitteln sind. Beispielsweise findet sich das Strukturelement 1-(2-Methoxy)-phenylethylamin in dem Naturstoff Quinocarcinol wieder, welches ein wichtiges tumorhemmendes Mittel ist.

Während die unsubstituierten optisch aktiven 1-Phenylethylamine



durch konventionelle Racematspaltung ihres Racemats mit Mandelsäure leicht zugänglich sind, trifft dies für die sonstigen optisch aktiven 1-Arylethylamine I, z. B. kernsubstituierte 1-Phenylethylamine, nicht zu, so daß der Synthese hierauf aufbauender Verbindungen wirtschaftliche Grenzen gesetzt sind.

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, die optisch aktiven 1-Arylethylamine (I) auf einfachere Weise zugänglich zu machen als bisher.

Dementsprechend wurde ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven 1-Arylethylaminen der allgemeinen Formel I



\* Chiralitätszentrum

in der Ar einen aromatischen Rest mit Ausnahme der Phenylgruppe bedeutet, gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein optisch aktives N-(1-Phenylethyl)-1-arylethylamin der allgemeinen Formel II

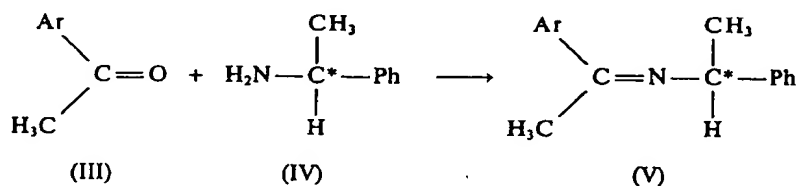


in der Ph die Phenylgruppe bedeutet, bei 0–50°C und 1–300 bar mittels Wasserstoff und einem Edelmetall der VIII. Gruppe des Periodensystems der hydrierenden Spaltung unterwirft.

Bei diesem Verfahren ist es bemerkenswert, daß man hierbei überwiegend die Verbindungen I und Phenylethan erhält und nicht, wie man hätte erwarten müssen, ein etwa gleichteiliges Gemisch aus I und Phenylethan einerseits und dem optisch aktiven 1-Phenylethylamin und dem Arylethan  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  andererseits.

Die Ausgangsverbindungen II sind in folgender Reaktionssequenz in an sich bekannter Weise erhältlich:

a) Umsetzung eines Arylmethylketons (III) mit einem optisch aktiven 1-Phenylethylamin (IV) zur entsprechenden Schiffschens Base V



Beispielsweise kann man diese Reaktion nach der Vorschrift von N. Schamp et al, Synthesis 1986, Seite 192 vornehmen, indem man III und IV in einer Methylenchlorid-Lösung bei 0 bis 30°C in Gegenwart von Triethylamin und Titanatetrachlorid miteinander umsetzt, oder indem man III mit IV in toluolischer Lösung in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure und unter fortlaufender destillativer Entfernung des Reaktionswassers reagieren läßt. Bei der Bildung der Schiffschens Base V bleibt die Chiralität des von IV stammenden Molekülteils erhalten.

b) Hydrierung der Schiffschens Base V unter relativ milden Bedingungen zu II, z. B. mit Raney-Nickel bei 20 bis 60°C und 1 bis 200 bar

Hierbei übt das Chiralitätszentrum von V eine asymmetrische Induktion aus, so daß bei der Bildung von II in hoher optischer Ausbeute ein zweites Chiralitätszentrum entsteht.

Das beim Verfahrensschritt (a) anfallende Reaktionsgemisch kann in dieser Form der Hydrierung (b) unterworfen werden, d. h. die Schiffschens Basen V brauchen für die weitere Umsetzung nicht isoliert zu werden. Sofern die optische Induktion bei der Hydrierung im Hinblick auf die erfindungsgemäße Umsetzung nicht ausreichend ist, kann man das überwiegend gebildete Diastereomere in bekannter Weise durch Umkristallisation reinigen.

Betrachtet man das erfindungsgemäße Verfahren zusammen mit den beschriebenen Vorstufen, so wird hierbei letztlich die Chiralität des leicht zugänglichen optisch aktiven 1-Phenylethylamins IV auf ein anderes 1-Arylethylamin übertragen, das in optisch reiner Form auf anderem Wege, z. B. dem der klassischen Racemattrennung über diastereomere Salzpaaire, nur mit ungleich größerem Aufwand erhältlich wäre. Welches Isomere man bei der erfindungsgemäßen Hydrierung erhält, ob also die S- oder R-Form läßt sich nicht vorhersagen und ist durch einen Vorversuch zu ermitteln. Entsteht jedoch in einem bestimmten Fall aus S-IV das R-I, so bedeutet dies, daß man zur Herstellung von S-I von R-IV ausgehen muß.

Vorzugsweise nimmt man die erfindungsgemäße hydrierende Spaltung bei 20 bis 50°C und 1 bis 200 bar Wasserstoffdruck vor. Unter den als Hydrierkatalysatoren verwendeten Platinmetallen ist Palladium besonders geeignet. Man verwendet es zweckmäßigerweise in Form handelsüblicher Aktivkohle-Trägerkatalysatoren mit Pd-Gehalten von 2 bis 20, vorzugsweise 5 bis 15 Gew.-%.

Die Hydrierung von II gelingt am besten, wenn man sie, abgesehen vom Katalysator, in homogener flüssiger Phase von II ausführt, weshalb sich in aller Regel die Mitverwendung eines Lösungsmittels empfiehlt.

Als Lösungsmittel eignen sich insbesondere polare wasserlösliche Flüssigkeiten wie Wasser selbst, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Al-

kanole, Dimethylformamid und Säuren wie Essigsäure oder Gemische dieser Lösungsmittel.

Im übrigen ist die Methodik der hydrierten Spaltung von Aminen allgemein bekannt und bietet auch im vorliegenden Fall keine verfahrenstechnischen Besonderheiten.

Im Falle stark polarer Lösungsmittel scheidet sich das ebenfalls entstehende Ethylbenzol ab und braucht nach beendeter Reaktion lediglich dekantiert zu werden. Zurück bleibt die I enthaltende Phase, die man wie üblich auf I aufarbeiten kann, indem man diese Phase z. B. mit Natronlauge alkalisch stellt und das Amin sodann hieraus mit einem wasserunlöslichen Extraktionsmittel wie Ether extrahiert und danach gegebenenfalls in Salzform, z. B. das Hydrochlorid überführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich prinzipiell auf beliebige Ausgangsverbindungen II anwenden. Diese Ausgangsverbindungen sowie die ihnen zugrunde liegenden Arylmethylketone III sind entweder bekannt oder in an sich bekannter Weise erhältlich.

Bei den Resten Ar handelt es sich definitionsgemäß um substituierte Phenylgruppen, denn für den Fall der Phenylgruppe selbst brächte das Verfahren keinen Vorteil, weil lediglich die Ausgangsverbindung IV zurückgebildet werden würde.

Als Reste Ar kommen beispielsweise gegebenenfalls substituierte mehrkernige aromatische Reste wie die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthylgruppe in Betracht, besonders aber substituierte Phenylgruppen mit 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten.

Erhöhen die Substituenten die Elektronendichte im aromatischen Kern, ist die präferentielle Bildung von I besonders stark ausgeprägt, wogegen Substituenten ohne diesen Effekt die Selektivität der Spaltung von II zu I vermindern.

Demgemäß eignet sich das Verfahren besonders zur Herstellung solcher Verbindungen I, in denen Ar für eine Phenylgruppe steht, die einen oder mehrere der folgenden Substituenten trägt:

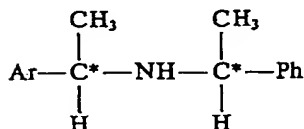
- Fluor und Chlor;
- die Hydroxylgruppe;
- Alkoxygruppen, besonders  $C_1$ – $C_4$ -Alkoxygruppen wie die Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und vor allem die Methoxygruppe;
- Carbalkoxygruppen, insbesondere solche mit 2 bis 4 C-Atomen, z. B. die Acetoxygruppe;
- Alkoxy-carbonylgruppen, vor allem solche mit 2 bis 4 C-Atomen, wie beispielsweise die Methoxycarbonylgruppe;
- die Aminogruppe sowie Alkyl- und Dialkyl- und Acylaminogruppen mit vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen;
- Alkylgruppen, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen;
- Aralkylgruppen sowie die Benzylgruppe und
- die Schwefelanaloga der vorgenannten sauerstoffhaltigen Gruppen.

Die Substituenten können auch miteinander verbunden sein, z. B. über eine anellierte ( $-O-CH_2-O-$ )-Gruppierung. Für das Prinzip des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es ohne Bedeutung, ob die Substituenten unter den Bedingungen der hydrierenden Spaltung selber durch Hydrierung verändert werden. Dieser Effekt kann unter Umständen sogar erwünscht sein, wenn man beispielsweise an einer 1-Hydroxyalkylgruppe oder einer Aminomethylgruppe als Substituenten interessiert ist. In diesem Fall geht man von der entsprechenden Acylgruppe bzw. der Cyangruppe aus.

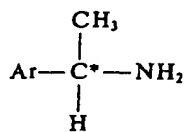
Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen optisch aktiven 1-Arylethylamine sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung physiologisch aktiver Substanzen und bereichern die Synthesemöglichkeiten auf diesem Gebiet.

#### Beispiele 1 bis 11

Jeweils 1 mmol einer optisch reinen Ausgangsverbindung II



die durch Umsetzung eines Ketons  $\text{Ar}-\text{CO}-\text{CH}_3$  (III) mit R-1-Phenylethylamin (IV) zur entsprechenden Schiffschen Base (V) und anschließende Hydrierung von V hergestellt worden war, wurden bei 25°C und 180 bar Wasserstoffdruck in einer Lösung aus 25 ml Essigsäure und 75 ml Methanol in Gegenwart von 0,05 g eines Palladium/Aktivkohle-Trägerkatalysators (10 Gew.% Pd) der hydrierenden Spaltung unterworfen. Hierbei fiel das optisch aktive Verfahrensprodukt I



5

nach üblicher Isolierung in einer Ausbeute von  $\gamma$  % an.

Einzelheiten dieser Versuche sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

10

Beispiel Nr.	Ar	Ausbeute $\gamma$ an I [%]
1	2,3,4-Trimethoxyphenyl	96
2	2,3-(1,3-Dioxatrimethylen)-4-methoxyphenyl	94
3	2-Isopropoxy-3,4-dimethoxy-phenyl	95
4	2-Hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl	92
5	2-Acetoxy-3,4-dimethoxyphenyl	85
6	3,4,5-Trimethoxyphenyl	96
7	2,6-Dimethoxyphenyl	89
8	2-(N-methyl)-aminophenyl	96
9	2-Methylphenyl	60
10	2-Fluorphenyl	94
11	2-Chlorphenyl	70

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -